

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年3月8日(2018.3.8)

【公表番号】特表2017-506640(P2017-506640A)

【公表日】平成29年3月9日(2017.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-010

【出願番号】特願2016-551824(P2016-551824)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/585	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/585	
C 0 7 K	16/28	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月24日(2018.1.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

安定したまたは開裂不可能なリンカーによって薬剤に結合される標的化部分を含む、細胞外標的化薬物共役体(E D C)であって、前記標的化部分が、C D 3 8に結合し、前記薬剤が、N a , K - A T P a s eに結合するか、またはその活性を修飾する、細胞外標的化薬物共役体(E D C)。

【請求項2】

前記標的化部分が、S U N 4 B 7 、H B 7 、O K T 1 0 、I B 4 、A T 1 、S A R 6 5 0 9 8 4 、3 8 S B 1 9 、ダラツムマブ、M O R 2 0 2 抗体、及び任意のそれらの結合断片から成る群から選択されるC D 3 8エピトープに結合する、抗体標的化部分を含む、請求項1に記載のE D C。

【請求項3】

前記標的化部分が、S U N 4 B 7 抗体もしくはその結合断片、またはS U N B 4 7 と同

じもしくは実質的に同様の C D 3 8 エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、請求項 1 に記載の E D C。

【請求項 4】

前記標的化部分が、A T 1 抗体もしくはその結合断片、または A T 1 と同じもしくは実質的に同様の C D 3 8 エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、請求項 1 に記載の E D C。

【請求項 5】

前記リンカーが、少なくとも 1 つの窒素ヘテロ原子を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の E D C。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの窒素原子が、第 3 級窒素原子である、請求項 5 に記載の E D C。

【請求項 7】

前記リンカーが、少なくとも 1 つのエチレングリコール部分を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の E D C。

【請求項 8】

前記ポリエチレングリコールが、P E G 2 4 または P E G 3 6 である、請求項 7 に記載の E D C。

【請求項 9】

前記薬剤が、カルデノライドまたは強心ステロイドである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の E D C。

【請求項 10】

前記強心ステロイドが、ブファリン、ジギトキシゲニン、シラレニン、または前述のうちのいずれかの誘導体である、請求項 9 に記載の E D C。

【請求項 11】

式 (I) の細胞外標的化薬物共役体 (E D C) であって、

[標的化部分] - [リンカー] - [薬剤] 式 (I)

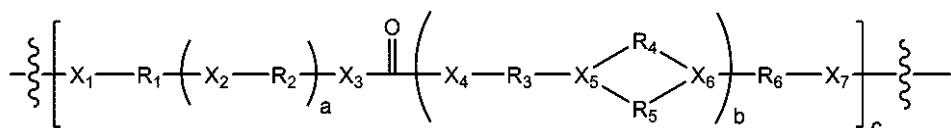
式中、

[標的化部分] が、C D 3 8 に結合する抗体であり、

[薬剤] が、強心ステロイドまたはカルデノライドであり、

[リンカー] が、式 (I I) の式を有し、

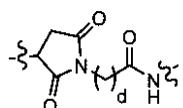
【化 3 4】



式 (I I)

式中、X₁ が、任意に存在し、存在するとき、

【化 3 5】



であり、d が、0 ~ 6 であり、

X₂、X₃、及び X₄ が、各々任意に存在し、存在するとき、アルキル、ケトン、-C(O)NH-、-C(O)NR₈-、-O-、-S-、-NH-、-NR₉- から個々に選択され、R₈ 及び R₉ が、アルキル (例えば、メチル)、ヘテロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから個々に選択され、

X₅ 及び X₆ が、C R₁₀ 及び N から各々個々に選択され、R₁₀ が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

X₇ が、任意に存在し、存在するとき、-C(O)-、-O C(O)-、-NH C(

O) -、-N R₁ R₁ C(O)-から選択され、R₁ が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

R₁ が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから選択され、

R₂、R₃、及びR₆ の各々が、任意に存在し、存在するとき、各々が、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、及び不飽和アルキルから個々に選択され、

R₄ 及びR₅ の各々が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから個々に選択されるが、但し、R₄ 及びR₅ のうちの少なくとも1つが存在しなければならないことを条件とし、

a が0～99であり、

b が0～99であり、

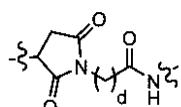
c が0～99である、細胞外標的化薬物共役体(EDC)。

【請求項12】

式中、

X₁ が

【化36】



であり、d が2であり、

X₂ が-O-であり、

X₃ がヌルであり、

X₄ が-NH-であり、

X₅ 及びX₆ が、各々Nであり、

R₁、R₂、R₄、及びR₅ が、各々-C H₂ C H₂-であり、

X₇ が-NH C(O)-であり、

R₃ 及びR₆ が、各々-C H₂ C H₂ C H₂-であり、

a が24であり、

b が1であり、

c が1である、請求項11に記載のEDC。

【請求項13】

前記標的化部分が、SUN4B7と同じまたは実質的に同じCD38のエピトープに結合する、請求項11または12に記載のEDC。

【請求項14】

前記薬剤がブファリンである、請求項11～13のいずれか1項に記載のEDC。

【請求項15】

治療有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載のEDCを含む、疾患を治療するための組成物であって、前記疾患が任意に喘息等の免疫疾患である、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

別の態様において、本開示は、薬学的製剤含む組成物、ならびに疾患の治療において有用である、本明細書に開示されるような式(I)と一致するEDCを含む単位用量形態及び薬物送達系を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

安定したまたは開裂不可能なリンカーによって薬剤に結合される標的化部分を含む、細胞外標的化薬物共役体（E D C）であって、前記標的化部分が、C D 3 8に結合し、前記薬剤が、N a , K - A T P a s e に結合するか、またはその活性を修飾する、細胞外標的化薬物共役体（E D C）。

(項目2)

前記標的化部分が、S U N 4 B 7、H B 7、O K T 1 0、I B 4、A T 1、S A R 6 5 0 9 8 4、3 8 S B 1 9、ダラツムマブ、M O R 2 0 2 抗体、及び任意のそれらの結合断片から成る群から選択されるC D 3 8エピトープに結合する、抗体標的化部分を含む、項目1に記載のE D C。

(項目3)

前記標的化部分が、S U N 4 B 7抗体もしくはその結合断片、またはS U N B 4 7と同じもしくは実質的に同様のC D 3 8エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、項目1に記載のE D C。

(項目4)

前記標的化部分が、A T 1抗体もしくはその結合断片、またはA T 1と同じもしくは実質的に同様のC D 3 8エピトープに結合する抗体もしくはその結合断片である、項目1に記載のE D C。

(項目5)

前記リンカーが、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む、いずれかの先行項目に記載のE D C。

(項目6)

前記少なくとも1つの窒素原子が、第3級窒素原子である、項目5に記載のE D C。

(項目7)

前記リンカーが、少なくとも1つのエチレングリコール部分を含む、いずれかの先行項目に記載のE D C。

(項目8)

前記ポリエチレングリコールが、P E G 2 4またはP E G 3 6である、項目7に記載のE D C。

(項目9)

前記薬剤が、カルデノライドまたは強心ステロイドである、いずれかの先行項目に記載のE D C。

(項目10)

前記強心ステロイドが、ブファリン、ジギトキシゲニン、シラレニン、または前述のうちのいずれかの誘導体である、項目9に記載のE D C。

(項目11)

式(I)の細胞外標的化薬物共役体（E D C）であって、

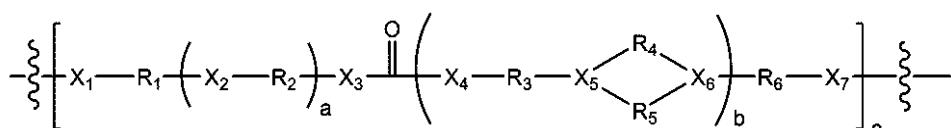
[標的化部分] - [リンカー] - [薬剤] 式(I)

式中、

[標的化部分]が、C D 3 8に結合する抗体であり、

[薬剤]が、強心ステロイドまたはカルデノライドであり、

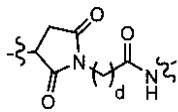
[リンカー]が、式(II)の式を有し、

【化34】

式(II)

式中、X₁が、任意に存在し、存在するとき、

【化35】



であり、dが、0～6であり、

X_2 、 X_3 、及び X_4 が、各々任意に存在し、存在するとき、アルキル、ケトン、-C(O)NH-、-C(O)NR₈-、-O-、-S-、-NH-、-NR₉-から個々に選択され、R₈及びR₉が、アルキル（例えば、メチル）、ヘテロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから個々に選択され、

X_5 及び X_6 が、CR₁₀及びNから各々個々に選択され、R₁₀が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

X_7 が、任意に存在し、存在するとき、-C(O)-、-OC(O)-、-NHCO(O)-、-NR₁₁C(O)-から選択され、R₁₁が、H、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルであり、

R₁が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから選択され、

R₂、R₃、及びR₆の各々が、任意に存在し、存在するとき、各々が、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、及び不飽和アルキルから個々に選択され、

R₄及びR₅の各々が、任意に存在し、存在するとき、分岐アルキル、非分岐アルキル、飽和アルキル、または不飽和アルキルから個々に選択されるが、但し、R₄及びR₅のうちの少なくとも1つが存在しなければならないことを条件とし、

aが0～99であり、

bが0～99であり、

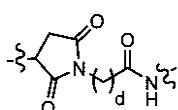
cが0～99である、細胞外標的化薬物共役体（EDC）。

（項目12）

式中、

X_1 が

【化36】



であり、dが2であり、

X_2 が-O-であり、

X_3 がヌルであり、

X_4 が-NH-であり、

X_5 及び X_6 が、各々Nであり、

R₁、R₂、R₄、及びR₅が、各々-CH₂CH₂-であり、

X_7 が-NHCO(O)-であり、

R₃及びR₆が、各々-CH₂CH₂CH₂-であり、

aが24であり、

bが1であり、

cが1である、項目11に記載のEDC。

（項目13）

前記標的化部分が、SUN4B7と同じまたは実質的に同じCD38のエピトープに結合する、項目11または12に記載のEDC。

（項目14）

前記薬剤がブファリンである、項目11～13のいずれか1項に記載のEDC。

（項目15）

疾患を治療するための方法であって、前記疾患のための治療を必要とする対象に、治療有効量の項目1～14のいずれか1項に記載のEDCを投与することを含み、前記疾患が任意に喘息等の免疫疾患である、方法。